



Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

О.В. Якушевская, С.В. Юренева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Москва

РЕЗЮМЕ

Цель обзора: рассмотреть целесообразность и безопасность менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19.

Основные положения. В настоящее время возрастным аспектам женского здоровья уделяется пристальное внимание. Имеется четкое представление о физиологических особенностях течения климактерического периода и о возможных последствиях дефицита эстрогенов. Доказательства протективного влияния менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в отношении заболеваний, ассоциированных с возрастом, не оставляют сомнений. Однако в условиях пандемии инфекции COVID-19, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, возникает множество вопросов относительно целесообразности начала или пролонгирования МГТ. В статье сделана попытка сопоставить патогенетические механизмы развития коронавирусной инфекции с эффектами МГТ, а также представлено решение ведущих международных сообществ по менопаузе относительно допустимости МГТ в условиях пандемии и ограниченной возможности консультирования пациенток.

Заключение. Патогенетические особенности влияния коронавируса SARS-CoV-2 и специфическое воздействие МГТ на систему гемостаза требуют тщательной оценки рисков продолжения использования МГТ. Однако следует учесть то, что эстрогены являются ключевым игроком в формировании иммунологического ответа и оказывают многогранное защитное влияние на эндотелий сосудов. Преимущество МГТ основано на многолетнем опыте клинических испытаний. В связи с этим, по мнению экспертов, МГТ должна проводиться в рутинном порядке с учетом возможных осложнений, ассоциированных с коронавирусной инфекцией.

Ключевые слова: менопаузальная гормональная терапия, коронавирусная инфекция COVID-19, коронавирус SARS-CoV-2, тромбоземболия, дефицит эстрогенов.

Вклад авторов: Якушевская О.В., Юренева С.В. — разработка концепции статьи, сбор материала, написание обзора, оформление и утверждение статьи для публикации.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Якушевская О.В., Юренева С.В. Менопаузальная гормональная терапия в условиях пандемии коронавирусной инфекции COVID-19. Доктор.Ру. 2021; 20(1): 78–83. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83



Menopausal Hormonal Therapy During COVID-19 Pandemic

O.V. Yakushevskaya, S.V. Yureneva

V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynecology and Perinatal Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4 Academician Oparin Str., Moscow, Russian Federation 117997

ABSTRACT

Objective of the Review: To discuss the practicality and safety of menopausal hormonal therapy (MHT) during COVID-19 pandemic.

Key Points. Currently the age-related aspects of women's health are given close attention. We have a clear idea of the physiological features of menopause and possible consequences of oestrogen deficit. No doubt that menopausal hormonal therapy (MHT) has protective effect regarding age-associated diseases. Still, COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 raises a lot of questions about the practicality of MHT initiation and prolongation. The article compares pathogenic mechanisms of coronavirus infection development with MHT effects; also, it describes the solution proposed by the leading international menopausal associations regarding MHT feasibility during pandemic and limited consultation possibilities.

Conclusion. Pathogenic features of the impact from SARS-CoV-2 and specific MHT effects for the haemostasis require thorough assessment of risks associated with MHT continuation. However it is worth noting that oestrogens are a key player in immune response and have multifaceted protective action for vascular endothelium. MHT is based on many years of clinical trials. Therefore, experts are of the opinion that MHT should be prescribed with account to potential complications caused by the coronavirus infection.

Keywords: menopausal hormonal therapy, coronavirus infection COVID-19, SARS-CoV-2, thrombembolia, oestrogen deficit.

Contributions: Yakushevskaya, O.V. and Yureneva, S.V. — developed the concept of the article, collected information, and participated in composing the article, approved the final version submitted for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V. Menopausal Hormonal Therapy During COVID-19 Pandemic. Doctor.Ru. 2021; 20(1): 78–83. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-1-78-83

Якушевская Оксана Владимировна (**автор для переписки**) — к. м. н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0002-7430-1207>. E-mail: aluckyone777@gmail.com

Юренева Светлана Владимировна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>. E-mail: syureneva@gmail.com

Тяжелые осложнения и высокая смертность от коронавирусного заболевания COVID-19 являются результатом массивного генерализованного иммунологического ответа, цитокинового «шторма» с последующей воспалительной инфильтрацией легких и развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Частота тяжелых исходов COVID-19 у женщин во всем мире значительно ниже, чем у мужчин. Это позволяет предположить наличие определенных защитных механизмов женского организма, которые, возможно, потенцируют терапевтический эффект со снижением заболеваемости и смертности от COVID-19 [1].

С начала XXI века две предыдущие вспышки зоонозного β-коронавируса также продемонстрировали низкую заболеваемость и смертность среди женщин. Первая вспышка SARS-CoV зафиксирована в 2002 году в провинции Китая Гуандун. Из 1755 госпитализированных пациентов летальность среди женщин составила 13%, среди мужчин — 22% [2]. Во время эпидемии коронавируса в Саудовской Аравии в 2012 году летальность среди женщин была 23%, среди мужчин — 52% [3]. В настоящее время в Китае, Европе, США смертность женщин от COVID-19 стабильно ниже, чем мужчин¹ [4–6].

Международный консорциум по тяжелым респираторным инфекциям (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium) в проспективном наблюдательном исследовании с участием более 17 000 пациенток Соединенного Королевства сообщил, что женская смертность была на 20% ниже, чем мужская [7].

Однако пожилой возраст ассоциирован с высоким риском смерти у представителей обоих полов [8]. Возникает вопрос: какие биологические факторы или механизмы влияют на последствия COVID-19?

Гендерные различия в течении аутоиммунных заболеваний легли в основу изучения воздействия половых стероидов на иммунный ответ. У женщин отмечается высокая реактивность как гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунитета. Разница в гормональном статусе у мужчин и женщин в течение жизни способствует развитию иммунологического диморфизма и формированию различных фенотипов заболеваний, когда аутоиммунные болезни чаще встречаются у женщин, а онкологические — у мужчин [9, 10].

Иммунная система не функционирует изолированно. Система цитокинов, гормонов и нейротрансмиттеров интегрирует иммунную, нервную и эндокринную системы за счет наличия общих рецепторов на поверхности иммунокомпетентных клеток [11]. Влияние половых стероидов на иммунологический статус осуществляется разными путями. Липофильные свойства половых стероидов облегчают их проникновение через клеточную мембрану и взаимодействие с ядерными рецепторами, обеспечивая геномные эффекты. Негеномные эффекты основаны на взаимодействии стероидных гормонов с мембранными рецепторами на поверхности иммуноцитов [12].

В разных исследованиях обнаружена экспрессия рецепторов эстрогенов (ER) на поверхности Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, дендритных клеток и моноцитов [13, 14] человека. Влияние эстрогенов на врожденный иммунитет основано на подавлении продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1β, ФНО-α моноцитами и макрофагами (главными участниками цитокинового «шторма» при COVID-19), ингиби-

ровании продукции хемокинов и предотвращении миграции иммуноцитов в область воспаления. Эстрогены также стимулируют выработку антител В-клетками [15].

При анализе рецепторного статуса моноцитов, нейтрофилов, NK-клеток, дендритных клеток и Т-супрессоров не подтверждена экспрессия рецепторов андрогенов данными иммуноцитами [16, 17]. Тестостерон оказывает преимущественно иммуносупрессивное действие, подавляя ответ естественных киллеров (NK), синтез ФНО-α, увеличивая при этом выработку противовоспалительного ИЛ-10 [18]. Дигидротестостерон снижает синтез ряда иммуноглобулинов/цитокинов, а также уменьшает интенсивность пролиферации лимфоцитов [19]. Прогестерон — еще один важный иммуномодулирующий и противовоспалительный гормон, рецепторы которого экспрессируются в большинстве клеток иммунной системы, включая эпителиальные клетки, макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты, тучные клетки и эозинофилы [20]. Прогестерон также может передавать сигналы через глюкокортикоидные и минералокортикоидные рецепторы, подавляя при этом выработку провоспалительных цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-12 макрофагами и дендритными клетками [20].

В последнее время широко обсуждается роль микробиоты кишечника в становлении локального и системного иммунологического ответа. Более низкая численность *Prevotella* и *Bacteroides* у женщин, чем у мужчин, дополнительно поддерживает гипотезу половых различий в микробиоте [21]. Половые стероиды способны модулировать микробиоту и конечный иммунный ответ посредством связывания вторичных метаболитов комменсалов с ER и PPAR иммунных клеток (рецептор, активируемый пероксисомным пролифератором), которые дифференцированно экспрессируются у лиц обоих полов [22, 23].

Геном человека опосредует гендерные особенности иммунологических реакций. У женщин две копии X-хромосомы. Часть генов X-хромосомы ответственны за регуляцию иммунных функций и активность компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). По мнению некоторых исследователей, «двойной контроль» работы иммунной системы и РААС в определенной степени нивелирует влияние вируса SARS-CoV2 [24–26]. Главный комплекс гистосовместимости (ГКГС I, II типа) представляет антигены патогенов и способствует развитию иммунного ответа. Тестостерон снижает экспрессию ГКГС II на дендритных клетках, в то время как эстроген проявляет противоположные свойства [27].

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЦИТОКИНОВЫЙ «ШТОРМ» И ЭСТРОГЕНЫ

Тяжелые исходы COVID-19 связаны с высокой степенью реактивности врожденного иммунитета, которая включает в себя гиперцитокинемию и массивную миграцию иммуноцитов в клетки легких. Пациенты погибают не от повреждений, вызванных репликацией вируса, а от последствий цитокинового «шторма» — острого дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности [28–30].

При изучении патогенетических механизмов развития коронавирусного заболевания ряд ученых проанализировали эффекты РААС. Данная гормональная система отвечает за регуляцию кровяного давления и объем сосудистого русла. Коронавирус является лигандом для рецептора ангиотензина и при соединении с последним способствует увеличению

¹ COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease-19: the first 7755 cases in the Republic of Korea. *Osong Public Health Res. Perspect.* 2020; 11(2): 85–90. DOI: 10.24171/j.phrp.2020.11.2.05

синтеза АПФ 2-го типа (АПФ2) [24]. Некоторые исследования были направлены на изучение механизма связывания SARS-CoV2 с человеческим АПФ2 [31, 32].

АПФ2 представляет собой мембранную аминопептидазу, которая экспрессируется в разных тканях, включая сердце, кишечник, почки, легкие, лимфатические узлы и яичники [33]. В легких АПФ2 экспрессируется в альвеолярном эпителии. Существует несколько вариантов АПФ2 (растворимый и мембраносвязанный), уровень экспрессии которых характеризуется гендерными различиями. Ген АПФ2 кодируется X-хромосомой.

Считается, что АПФ2 может блокировать белковые шипы коронавируса (приспособления, с помощью которых вирус образует взаимосвязь с мембранными рецепторами клеток хозяина) и тем самым замедлять прогрессирование COVID-19. Влияние различных соотношений растворимой и мембраносвязанной формы АПФ2 на патогенез COVID-19 предстоит выяснить в последующих исследованиях [34].

Вирус SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ2 и трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2) для проникновения в клетку [35]. По мнению исследователей, АПФ2 и сериновая протеаза имеют решающее значение в способности SARS-CoV-2 проявлять свои вирулентные свойства.

В 2020 году представлены результаты исследования, направленного на определение вовлеченности 17β-эстрадиола в регуляцию экспрессии АПФ2 и TMPRSS2 в нормальных клетках бронхиального эпителия человека. Клетки бронхиального эпителия при культивировании с эстрадиолом демонстрировали низкую экспрессию матричной РНК АПФ2 без влияния на синтез TMPRSS2. Действие АПФ2 на репликацию вируса и тяжесть заболевания носило дозозависимый характер [36].

Ангиотензиноген относится к числу белков острой фазы. Повышение его уровня при инфицировании коронавирусом обуславливает участие РААС и ангиотензиногена в развитии иммунологического ответа. Как синтетические, так и биоидентичные эстрогены способны увеличивать уровень ангиотензина в печени в 3,5 раза, обеспечивая гормонозависимую регуляцию функции эндотелия сосудов и иммунной системы [36].

В основе негеномных сосудистых эффектов эстрогенов лежит их взаимодействие с мембранными рецепторами эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Эстрогены препятствуют вазоконстрикции за счет стимуляции синтеза оксида азота и снижения уровня внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудов. Экспериментально установлена чувствительность ER к компонентам РААС, вовлеченных в развитие воспалительной реакции и атеросклероза [37, 38].

Считается, что эстрогены способствуют мобилизации перехода незрелых эндотелиоцитов в пролиферирующий пул и снижению скорости апоптоза эндотелиоцитов [39]. Наряду с этим эстрогены оказывают противовоспалительное влияние на эндотелий за счет торможения хемотаксиса лейкоцитов и образования активных форм кислорода при активации РААС.

Дефицит эстрогенов сопровождается увеличением уровня ренина и экспрессии рецептора к ангиотензину 1 с последующей вазоконстрикцией и провоспалительным цитокиновым сдвигом. Использование экзогенных эстрогенов нивелирует данные эффекты через негеномные пути [40].

Терапия эстрогенами, приводящая к их концентрации в сыворотке крови, эквивалентной таковой при овуляции или беременности, сопровождается проявлением иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств [20]. На культуре клеток легких мышей после овариэктомии при добавлении бактериального липополисахарида была имитирована

модель воспаления с высокой степенью инфильтрации клеток ИЛ-6, ИЛ-1β и ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии 1). При добавлении эстрадиола воспалительная инфильтрация регрессировала [41]. На культуре назального эпителия человека эстрогены снижали репликацию вирусов SARS-CoV2 и SARS-CoV [42]. На модели мышей, инфицированных SARS-CoV, эстрогены способствовали уменьшению интенсивности цитокинового «шторма», подавлению репликации вируса SARS-CoV и его цитопатических эффектов [43].

Большинство исследований, оценивающих эффект менопаузальной гормональной терапии (МГТ) (монотерапии эстрогенами или комбинации с прогестинами), продемонстрировали подавление продукции таких провоспалительных цитокинов, как ФНО-α, ИЛ-1β и ИЛ-6, мононуклеарными клетками периферической крови *ex vivo* или *in vivo* в сыворотке женщин, получавших МГТ [44]. В исследовании V.R. Porter и соавт. парентеральная и пероральная терапия эстрогенами с/без прогестина способствовала увеличению числа В-клеток CD19+ популяции и их активности [45].

Таким образом, эстрогены и, в меньшей степени, прогестерон модулируют высвобождение цитокинов, пролиферацию, дифференцировку и созревание различных иммунцитов. В одной из работ использование антиэстрогенов (тамоксифена, торемифена) сопровождалось нарушением дифференцировки и созревания дендритных клеток [46].

В 2018 году опубликованы результаты отечественного исследования, направленного на определение влияния различных доз МГТ (17β-эстрадиол/дидрогестерон в соотношениях 0,5/2,5; 1/10; 2/10) на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в биологических жидкостях пациенток с СД 2 типа и хронической обструктивной болезнью легких в период менопаузы. При использовании МГТ с дидрогестероном в режиме 2/10 отмечалось максимальное уменьшение концентраций ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, ИФН-γ в бронхоальвеолярной жидкости и сыворотке крови по сравнению с таковым при других режимах МГТ с дидрогестероном.

Исходно сниженные уровни IgM, IgG, IgA повышались при использовании всех режимов МГТ с дидрогестероном. Кроме того, показатели углеводного обмена на фоне МГТ с дидрогестероном достигли целевых значений [47].

По мнению ряда исследователей, МГТ может стать частью терапевтической стратегии, направленной на восстановление иммунологической толерантности и купирование цитокинового «шторма» при коронавирусной инфекции [48].

ДОПУСТИМОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

В 2020 году опубликованы рекомендации, разработанные на основе консенсуса клинических экспертов и одобренные Британским обществом по менопаузе (British Menopause Society, BMS), с пометкой: «Данное решение не исключает принятия индивидуального решения в любой клинической ситуации». В ответ на медицинские ограничения, связанные с COVID-19, в марте 2020 года эксперты сообществ BMS, The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare и Royal College of Obstetricians and Gynaecologists одобрили проведение виртуальных консультаций практикующими врачами с целью поддержки женщин при проведении МГТ.

В рекомендациях представлены опросники, позволяющие решить вопрос о допустимости начала или пролонгирования МГТ у пациенток при удаленном консультировании (www.pcwhf.co.uk). BMS и American College of Obstetricians

and Gynecologists считают важным продолжать рутинное назначение МГТ пациенткам, не имеющим противопоказаний, с учетом всех потенциальных эффектов МГТ². Данный документ также содержит список альтернативных МГТ-препаратов, доступ к которому можно получить, пройдя по ссылке: <https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2019/11/HRT-alternatives-04.11.2019.pdf>.

Рекомендация о воздержании от использования МГТ/КОК пациенток, инфицированных COVID-19, может показаться разумной. Основной причиной отказа может быть прокоагулянтная активность экзогенных пероральных эстрогенов. У пациентов с COVID-19 повышенная коагуляция является следствием массивной эндотелиальной дисфункции и активации внешнего пути свертывания крови. В данной ситуации не учитывается факт защитного влияния эстрогенов на эндотелий сосудов и участие в клеточном/гуморальном иммунитете.

Однако различия в форме выпуска, дозировке и продолжительности гормональной терапии (ГТ) могут влиять на риск венозной тромбоземболии (ВТЭ). Так, в исследовании M. Píróg и соавт. сравнивалось с контролем влияние средства ГТ в стандартной дозе (1 мг 17β-эстрадиола/5 мг дидрогестерона) и ультранизкодозированной ГТ (0,5 мг 17β-эстрадиола/2,5 мг дидрогестерона) на фибринолиз и коагуляцию. До и через 24 недели ГТ оценивались следующие показатели: фибринолитическая активность плазмы (ФАП), содержание активаторов и ингибиторов фибринолиза, образование тромбина, эндогенный тромбиновый потенциал, нормализованный показатель чувствительности к активированному протеину С и активность фактора (F) VIII.

Известно, что снижение фибринолитической активности способствует развитию тромботических осложнений. У женщин с ВТЭ отмечается повышение активности PAI-1, основного ингибитора фибринолиза и главного фактора ФАП. В противоположность стандартной ультранизкодозированная ГТ может усиливать фибринолиз за счет снижения уровня PAI-1, причем это изменение происходило без изменения образования тромбина, что свидетельствует о преимуществах в отношении риска тромбоземболических явлений [49].

Исходя из этого Совет Итальянского общества по контрацепции (Italian Society for Contraception) предложил следующие рекомендации.

1. Применение МГТ или гормональных контрацептивов [50] следует продолжать, если у женщины наблюдается бессимптомное или легкое течение заболевания.

2. В ситуации прогрессирования заболевания от легкой степени к более тяжелой форме клиницисты должны учесть сопоставимость использования низкомолекулярных гепаринов, антиагрегантов, противовоспалительных средств и иммуномодуляторов [51].

3. Можно рассмотреть возможность перехода с пероральных эстрогенов на парентеральные формы выпуска, но это не обязательно.

4. Для начала или возобновления МГТ, вероятно, будет целесообразно использовать парентеральные формы эстрогенов.

5. В ситуации прекращения МГТ следует помнить о вероятности развития аномальных маточных кровотечений (АМК) [52].

6. При тяжелом течении коронавирусной инфекции необходимо отменить любую МГТ до полного выздоровления и восстановления мобильности³ [53, 54].

Дополнительно BMS предлагает рассмотреть следующие рекомендации по МГТ⁴.

1. Эквивалентность доз эстрогенов при различных формах выпуска: гель E2 0,1% — 1,5 мг = пластырь 50 мкг = E2 перорально 2 мг.

2. При дефиците эстрогенов необходимо рассмотреть все возможные варианты, доступные в данной клинической ситуации. Пероральная МГТ, содержащая эстрадиол с дидрогестероном, является оптимальной альтернативой и удобным вариантом для женщин без дополнительных факторов риска ВТЭ.

3. При назначении МГТ нужно учитывать ограниченные возможности проведения гистероскопии в случае АМК. Необходимо исключить беременность, ИППП, патологию шейки матки. При наличии внутриматочной спирали следует добавить прогестин или перейти на его циклический режим использования. При циклической МГТ необходимо увеличить дозу или продолжительность использования прогестина, заменить прогестин, при непрерывной комбинированной МГТ — увеличить дозу или заменить прогестин, при АМК > 6 месяцев — решить вопрос об обследовании (например, УЗИ органов малого таза и биопсии эндометрия) или произвести гистероскопию.

4. Рекомендации относительно преимуществ и рисков МГТ:

- при умеренном риске ВТЭ возможно назначение парентеральных эстрогенов;
- рак молочной железы (РМЖ) также может быть рассмотрен в качестве фактора риска при использовании МГТ; показано, что употребление алкоголя и ожирение ассоциированы с более высоким риском, чем МГТ; наблюдательные исследования выявили, что применение комбинации эстрадиола и дидрогестерона (например, Фемостона и Фемостона конти) сопровождается меньшим риском РМЖ и ВТЭ по сравнению с таковым при приеме других препаратов, поэтому ее следует рассматривать как подходящую альтернативу;
- преимущества МГТ для костей особенно важны для женщин с повышенным риском остеопороза (преждевременной недостаточностью яичников).

5. Женщинам, принимающим левотироксин, при наличии СД у пациенток с умеренным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) предпочтительно назначать эстрогены парентерально. При СД и низком риске ССЗ можно рекомендовать пероральную МГТ.

6. Возможно рассмотреть левоноргестрел-содержащую внутриматочную спираль как компонент МГТ.

7. Вагинальный эстроген имеет минимальную системную абсорбцию и является оптимальной формой лечения гениоуринарного менопаузального синдрома.

Таким образом, в условиях пандемии COVID-19 возможно использование как парентеральных, так и пероральных форм препаратов МГТ. Состав и доза МГТ имеют большое значение. К метаболически нейтральным гестагенам относят дидрогестерон, который не подавляет благоприятные эффекты эстрогенов, минимально влияет на тромбоземболические

² Joint BMS/RCOG/RCGP/FSRH framework for restoration of menopause services in response to COVID-19. URL: <https://thebms.org.uk/wp-content/uploads/2020/06/Framework-for-restoration-of-menopause-services-2020.pdf> (дата обращения — 15.01.2021).

³ Там же.

⁴ How to manage HRT provision without face to face consultations during COVID-19 healthcare restrictions. URL: https://pcwhf.co.uk/wp-content/uploads/2020/05/PCWHF-Menopause-Management-remote-consultation-tool_V4.pdf (дата обращения — 15.01.2021).

риски и риски РМЖ по сравнению с другими гестагенами (Фемостон 1, Фемостон 2, Фемостон конти, Фемостон мини)⁵. Ультранизкодозированная МГТ (Фемостон мини) усиливает процессы фибринолиза, что дает преимущества в снижении риска тромбоземболических явлений [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия SARS-CoV-2 ограничивает возможности быстрой разработки новых эффективных лекарственных средств. Патогенетические особенности влияния коронавируса SARS-CoV-2 и специфическое воздействие менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на систему гемостаза требуют тщательной оценки рисков продолжения использования

МГТ. Однако следует учесть то, что эстрогены являются «ключевым игроком» в формировании иммунологического ответа и оказывают многогранное защитное влияние на эндотелий сосудов. Поэтому, по мнению экспертов, перепрофилирование существующих и одобренных к использованию препаратов, по которым имеется подробная информация относительно их фармакологического действия/потенциальной безопасности, позволяет оптимизировать терапевтические подходы к лечению коронавирусной инфекции.

Преимущество МГТ основано на многолетнем опыте клинических испытаний. В связи с этим, по мнению экспертов, МГТ должна проводиться в рутинном порядке с учетом возможных осложнений, ассоциированных с коронавирусной инфекцией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes. *Endocrinology*. 2020; 161(9): bqaa127. DOI: 10.1210/endo/bqaa127
- Karlberg J., Chong D.S.Y., Lai W.Y.Y. Do men have a higher case fatality rate of severe acute respiratory syndrome than women do? *Am. J. Epidemiol.* 2004; 159(3): 229–31. DOI: 10.1093/aje/kwh056
- Alghamdi I.G., Hussain I.I., Almalki S.S. et al. The pattern of Middle East respiratory syndrome coronavirus in Saudi Arabia: a descriptive epidemiological analysis of data from the Saudi Ministry of Health. *Int. J. Gen. Med.* 2014; 7: 417–23. DOI: 10.2147/IJGM.S67061
- Mauvais-Jarvis F., Merz N.B., Barnes P.J. et al. Sex and gender: modifiers of health, disease and medicine. *Lancet*. 2020; 396(10250): 565–82. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31556
- Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(18): 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032
- Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020; 323(20): 2052–9. DOI: 10.1001/jama.2020.6775
- Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A. et al. Features of 16 749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.23.20076042v1.full.pdf+html> (дата обращения — 15.01.2021).
- Scully E., Haverfield J., Ursin R.L. et al. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20(7): 442–7. DOI: 10.1038/s41577-020-0348-8
- Wu B.N., O'Sullivan A.J. Sex differences in energy metabolism need to be considered with lifestyle modifications in humans. *J. Nutr. Metab.* 2011; 2011: 391809. DOI: 10.1155/2011/391809
- Taneja V. Sex hormones determine immune response. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1931. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01931
- Bhatia A., Sekhon H.K., Kaur G. Sex hormones and immune dimorphism. *Sci. World J.* 2014; 159150. DOI: 10.1155/2014/159150
- Ackerman L.S. Sex hormones and the genesis of autoimmunity. *Arch. Dermatol.* 2006; 142(3): 371–6. DOI: 10.1001/archderm.142.3.371
- Banchereau J., Briere F., Caux C. et al. Immunobiology of dendritic cells. *Ann. Rev. Immunol.* 2000; 18: 767–811. DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.767
- Mor G., Sapi E., Abrahams V.M. et al. Interaction of the estrogen receptors with the Fas ligand promoter in human monocytes. *J. Immunol.* 2003; 170(1): 114–22. DOI: 10.4049/jimmunol.170.1.114
- Grimaldi C.M., Jeganathan V., Diamond B. Hormonal regulation of B cell development: 17 beta-estradiol impairs negative selection of high-affinity DNA-reactive B cells at more than one developmental checkpoint. *J. Immunol.* 2006; 176(5): 2703–10. DOI: 10.4049/jimmunol.176.5.2703
- Marino M., Galluzzo P., Ascenzi P. Estrogen signaling multiple pathways to impact gene transcription. *Curr. Genomics.* 2006; 7(8): 497–508. DOI: 10.2174/138920206779315737
- Markle J.G., Fish E.N. Sex matters in immunity. *Trends Immunol.* 2014; 35(3): 97–104. DOI: 10.1016/j.it.2013.10.006
- Gleicher N., Barad D.H. Gender as risk factor for autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* 2007; 28(1): 1–6. DOI: 10.1016/j.jaut.2006.12.004
- Miyake S. Mind over cytokines: crosstalk and regulation between the neuroendocrine and immune systems. *Clin. Exp. Immunol.* 2012; 3(1): 1–15. DOI: 10.1111/j.1759-1961.2011.00023.x
- Klein S.L., Flanagan K.L. Sex differences in immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2016; 16(10): 626–38. DOI: 10.1038/nri.2016.90
- Mueller S., Saunier K., Hanisch C. et al. Differences in fecal microbiota in different European study populations in relation to age, gender, and country: a cross-sectional study. *Appl. Environ. Microbiol.* 2006; 72(2): 1027–33. DOI: 10.1128/AEM.72.2.1027-1033.2006
- Park H.J., Choi J.M. Sex-specific regulation of immune responses by PPARs. *Exp. Mol. Med.* 2017; 49(8): e364. DOI: 10.1038/emmm.2017.102
- Zhang M.A., Rego D., Moshkova M. et al. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha and-gamma regulate IFN-gamma and IL-17A production by human T cells in a sex-specific way. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109(24): 9505–10. DOI: 10.1073/pnas.1118458109
- Шахматова О.О. Брaдикининовый шторм: новые аспекты в патогенезе COVID-19. URL: <https://cardioweb.ru/news/item/2361-bradikiniNovy-shtorm-novye-aspekty-v-patogeneze-covid-19> (дата обращения — 23.11.2020). [Shakhmatova, O.O. Bradykinin storm: new aspects in the pathogenesis of COVID-19. URL: <https://cardioweb.ru/news/item/2361-bradikiniNovy-shtorm-novye-aspekty-v-patogeneze-covid-19> (Accessed November 23, 2020) (in Russian)]
- Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A. et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020; 323(16): 1574–81. DOI: 10.1001/jama.2020.5394
- Channappanavar R., Fett C., Mack M. et al. Sex-based differences in susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J. Immunol.* 2017; 198(10): 4046–53. DOI: 10.4049/jimmunol.1601896
- Kovats S., Carreras E. Regulation of dendritic cell differentiation and function by estrogen receptor ligands. *Cell Immunol.* 2008; 252(1–2): 81–90. DOI: 10.1016/j.cellimm.2007.10.008
- Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect.* 2020; 80(6): 607–13. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
- Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(5): 2620–9. DOI: 10.1172/JCI137244
- Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Lan J., Ge J., Yu J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020; 581(7807): 215–20. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5
- Yi C., Sun X., Ye J. et al. Key residues of the receptor binding motif in the spike protein of SARS-CoV-2 that interact with ACE2 and neutralizing antibodies. *Cell Mol. Immunol.* 2020; 17(6): 621–30. DOI: 10.1038/s41423-020-0458-z
- Shastri A., Wheat J., Agrawal S. et al. Delayed clearance of SARS-CoV-2 in male compared to female patients: high ACE2 expression in testes suggests possible existence of gender-specific viral reservoirs.

⁵ The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24(7): 728–53. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921

- URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.16.20060566v1.full.pdf+html> (дата обращения — 15.01.2021).
34. Gibson W.T., Evans D.M., An J. et al. ACE 2 coding variants: a potential X-linked risk factor for COVID-19 disease. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.05.026633v1.full.pdf+html> (дата обращения — 15.01.2021).
 35. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271–80.e8. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
 36. Li W., Zhang C., Sui J. et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005; 24(8): 1634–43. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600640
 37. Meneton P., Galan P., Bertrais S. et al. High plasma aldosterone and low renin predict blood pressure increase and hypertension in middle-aged Caucasian populations. *J. Hum. Hypertens*. 2008; 22(8): 550–8. DOI: 10.1038/jhh.2008.27
 38. Chakraborti S., Davidge S.T. G-protein coupled receptor 30: a novel regulator of endothelial inflammation. *Plos One*. 2012; 7(12): e52357. DOI: 10.1371/journal.pone.0052357
 39. Stenlow K., Werner N., Berweiler J. et al. Estrogen increases bone marrow-derived endothelial progenitor cell production and diminishes neointima formation. *Circulation*. 2003; 107(24): 3059–65. DOI: 10.1161/01.CIR.0000077911.81151.30
 40. Худякова Н.В., Шишкин А.Н., Пчелин И.Ю. и др. Механизм влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. 2015; Серия 11. 1: 13–24. [Hudyakova N.V., Shishkin A.N., Pchelin I.Yu. et al. Mechanisms of estrogen influence on cardiovascular system. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. Ser. 11. 1: 13–24. (in Russian)*]
 41. Speyer C.L., Rancilio N.J., McClintock S.D. et al. Regulatory effects of estrogen on acute lung inflammation in mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2005; 288(4): C881–90. DOI: 10.1152/ajpcell.00467.2004
 42. Peretz J., Pekosz A., Lane A.P. et al. Estrogenic compounds reduce influenza A virus replication in primary human nasal epithelial cells derived from female, but not male, donors. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol*. 2016; 310(5): L415–25. DOI: 10.1152/ajplung.00398.2015
 43. Dyall J., Coleman C.M., Hart B.J. et al. Repurposing of clinically developed drugs for treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Antimicrob. Agents Chemother*. 2014; 58(8): 4885–93. DOI: 10.1128/AAC.03036-14
 44. Rachoń D., Myśliwska J., Suchecka-Rachoń K. et al. Effects of oestrogen deprivation on interleukin-6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J. Endocrinol*. 2002; 172(2): 387–95. DOI: 10.1677/joe.0.1720387
 45. Porter V.R., Greendale G.A., Schocken M. et al. Immune effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Exp. Gerontol*. 2001; 36(2): 311–26. DOI: 10.1016/s0531-5565(00)00195-9
 46. Komi J., Lassila O. Nonsteroidal anti-estrogens inhibit the functional differentiation of human monocyte-derived dendritic cells. *Blood*. 2000; 95(9): 2875–82.
 47. Паневина А.С., Сметнева Н.С., Василенко А.М. и др. Влияние менопаузальной гормональной терапии на содержание провоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов при коморбидности сахарного диабета 2 типа и хронической обструктивной болезни легких в период перименопаузы. *Терапевтический архив*. 2018; 9(10): 79–83. [Panevina A.S., Smetneva N.S., Vasilenko A.M. et al. The effects of menopausal hormone therapy on proinflammatory cytokines and immunoglobulins in perimenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Therapeutic Archive*. 2018; 9(10): 79–83. (in Russian)]. DOI: 10.26442/terarkh201890104-83
 48. Leng Z., Zhu R., Hou W., Feng Y. et al. Transplantation of ACE2–mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia. *Aging Dis*. 2020; 11(2): 216–28. DOI: 10.14336/AD.2020.0228
 49. Piróg M., Jach R., Undas A. Effects of ultra-low-dose versus standard hormone therapy on fibrinolysis and thrombin generation in postmenopausal women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2017; 217: 77–82. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.08.023
 50. Fruzzetti F., Cagnacci A., Primiero F. et al. Contraception during coronavirus-COVID 19 pandemia. Recommendations of the Board of the Italian Society for Contraception. *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2020; 25(3): 231–2. DOI: 10.1080/13625187.2020.1766016
 51. Cattaneo M., Bertinato E.M., Biocchi S. et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID19? Is the recommendation to use high-dose heparin for thromboprophylaxis justified? *Thromb. Haemost*. 2020; 120(08): 1230–2. DOI: 10.1055/s-0040-1712097
 52. Ramírez I., De la Viuda E., Baquedano L. et al. The thromboembolic risk in COVID-19 women under hormonal treatment group. *Maturitas*. 2020; 138: 78–9. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.021
 53. Ramírez I., De la Viuda E., Baquedano L. et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas*. 2020; 137: 57–62. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.04.019
 54. Cagnacci A., Bonaccorsi G., Gambacciani M.; board of the Italian Menopause Society. Reflections and recommendations on the COVID-19 pandemic: should hormone therapy be discontinued? *Maturitas*. 2020; 138: 76–7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.05.022 ■

Поступила / Received: 25.01.2021

Принята к публикации / Accepted: 25.02.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ — артериальная гипертензия	КОК — комбинированные оральные контрацептивы
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент	ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ВЗОМТ — воспалительные заболевания органов малого таза	МРТ — магнитно-резонансная томография,
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека	магнитно-резонансная томограмма
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения	ОР — относительный риск
ВПЧ — вирус папилломы человека	ОШ — отношение шансов
ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии	ПЦР — полимеразная цепная реакция
ДИ — доверительный интервал	РНК — рибонуклеиновая кислота
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	СД — сахарный диабет
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	УЗИ — ультразвуковое исследование
ИВЛ — искусственная вентиляция легких	ФНО — фактор некроза опухоли
ИКСИ — интрацитоплазматическая инъекция	ЦНС — центральная нервная система
(ICSI) сперматозоида (Intra Cytoplasmic Sperm Injection)	ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
ИЛ — интерлейкин	CIN — cervical intraepithelial neoplasia
ИМТ — индекс массы тела	СРБ — С-реактивный белок
ИППП — инфекции, передаваемые половым путем	HSIL — high-grade squamous intraepithelial lesions
ИФН — интерферон	Ig — иммуноглобулин